

## RAPPORT D'ETUDE

*Study Report*

Version finale du 26 Août 2003

*Final version: August 26, 2003*

---

### EVALUATION DU POUVOIR PHOTOTOXIQUE SUR EPIDERMES HUMAINS RECONSTRUITS IN VITRO.

*IN VITRO ASSESMENT OF PHOTOTOXIC POTENTIAL  
USING HUMAN RECONSTRUCTED EPIDERMIS.*

---

RAPPORT : PTC<sub>E</sub> 03.581 / 582  
(REPORT)

PRODUITS ETUDIES : VITAMINE K1 PHYTONADIONE  
(TEST PRODUCTS) VITAMINE K OXYDE

DEMANDEUR DE L'ETUDE : AURIGA INTERNATIONAL SA  
(SPONSOR OF THE STUDY) CHEMIN DES ROUSSETTES, 2  
B-1410 WATERLOO  
BELGIUM

EXPERIMENTATEUR : BIO-HC  
(RESEARCH LABORATORY) PARC D'ACTIVITÉS DE CANTERANNE  
AVENUE DE CANTERANNE  
33600 PESSAC

---

## SOMMAIRE - CONTENTS

---

1.	<u>INTRODUCTION - <i>INTRODUCTION</i></u>	3
2.	<u>MATERIEL ET METHODES - <i>MATERIAL AND METHODS</i></u>	3
2.1	PRODUITS ETUDIES - <i>TEST PRODUCTS</i>	3
2.2	DEROULEMENT DE L'ETUDE - <i>STUDY DEVELOPMENT</i>	3
2.2.1	EPIDERMES HUMAINS RECONSTITUES - <i>HUMAN RECONSTITUTED EPIDERMIS</i>	4
2.2.2	PHOTOTOXICITE SUR EPIDERMES HUMAINS - <i>PHOTOTOXICITY ASSAY ON HUMAN EPIDERMIS</i>	4
3.	<u>RESULTATS - <i>RESULTS</i></u>	4
3.1	TOXICITE SUR EPIDERMES HUMAINS - <i>TOXICITY ON HUMAN SKIN MODEL</i>	4
3.2	PHOTOTOXICITE SUR EPIDERMES HUMAINS - <i>PHOTOTOXICITY ON HUMAN SKIN MODEL</i>	5
4.	<u>ARCHIVAGE - <i>ARCHIVES</i></u>	8
5.	<u>RESUME &amp; CONCLUSION - <i>SUMMARY &amp; CONCLUSION</i></u>	9

ANNEXE (APPENDIX): DONNEES BRUTES TABLEAUX - *DATA TABLES*

PAGES 1 à 4

## 1. INTRODUCTION - *INTRODUCTION*

L'objet de cette étude était d'évaluer le potentiel phototoxique de deux actifs. Compte tenu du caractère non hydrosoluble des produits à l'étude, une approche expérimentale basée sur l'utilisation d'épidermes humains reconstruits in vitro a été proposée.

*The purpose of this study was to assess the phototoxic potential of two active ingredients. As the tested products were non-hydrosoluble compounds, an in vitro experimental approach based on the use of reconstituted human epidermis was proposed.*

## 2. MATERIEL ET METHODES - *MATERIAL and METHODS*

### 2.1 PRODUITS ETUDIES - *TEST PRODUCTS*

Afin de réaliser cette étude, la Société AURIGA INTERNATIONAL SA, CHEMIN DES ROUSSETTES, 2, B-1410 WATERLOO, nous a adressé, le 18 Juillet 2003, un échantillon des produits « VITAMINE K1 PHYTONADIONE », et « VITAMINE K OXYDE » dont les caractéristiques étaient les suivantes :

#### • VITAMINE K1 PHYTONADIONE

- Récipient : flacon verre
- Forme : huile
- Couleur : jaune
- Quantité : 10 ml
- pH : -

Il a été identifié sous le code BIO-HC : 03.581

*To perform this study, a sample of the test compounds "VITAMINE K1 PHYTONADIONE" and "VITAMINE K OXYDE", sent by the Company AURIGA INTERNATIONAL SA, CHEMIN DES ROUSSETTES 2, B-1410 WATERLOO, was received on July 18, 2003.*

*Their characteristics were as follows :*

#### • VITAMINE K1 PHYTONADIONE

- Container : glass flask
- Aspect : oil
- Color : yellow
- Quantity : 10 ml
- pH : -

*It was identified under the number : 03.581*

#### • VITAMINE K OXYDE

- Récipient : flacon verre
- Forme : huile
- Couleur : jaune
- Quantité : 10 ml
- pH : -

Il a été identifié sous le code BIO-HC : 03.582

#### • VITAMINE K OXYDE

- Container : glass flask
- Aspect : oil
- Color : yellow
- Quantity : 10 ml
- pH : -

*It was identified under the number : 03.582*

Les résultats exposés ci-après ne concernent que les échantillons fournis par le commanditaire, ce dernier demeure responsable de l'identité entre ces échantillons et les produits mis sur le marché.

*The results presented concern only the samples supplied by the sponsor of the study, the concordance between the test samples and the final commercial products remains on his own responsibility.*

### 2.2 DEROULEMENT DE L'ETUDE - *STUDY DEVELOPMENT*

L'étude a été réalisée, entre le 22/07/2003 et le 25/07/2003 selon le protocole expérimental décrit ci-après.

*The study was performed between the 07/22/2003 and the 07/25/2003, according to the experimental protocol described below.*

### 2.2.1 EPIDERMES HUMAINS RECONSTITUES - HUMAN RECONSTITUTED EPIDERMIS

L'étude a été réalisée sur des épidermes humains reconstitués SKINETHIC<sup>TM</sup> obtenus à partir de kératinocytes humains cultivés en condition émergée pendant 17 jours dans un milieu chimiquement défini, sur des filtres microporeux en polycarbonate de 0.63 cm<sup>2</sup>. Les principales caractéristiques de ces épidermes reconstruits in vitro ont été précédemment décrites\*.

*Study was performed on Human Reconstituted Epidermis supplied by SKINETHIC<sup>TM</sup> laboratory. The main characteristics of this model have already been described elsewhere\*. In brief, a fully differentiated epithelium having the features of the human epidermis was obtained by culturing human keratinocytes in a chemically-defined medium, on inert microporous polycarbonate filters at the air-liquid interface.*

### 2.2.2 PHOTOTOXICITE SUR EPIDERMES HUMAINS - PHOTOTOXICITY ASSAY ON HUMAN EPIDERMIS

Dès réception, les épidermes SKINETHIC<sup>TM</sup> sont transférés dans des plaques de 6 puits contenant du milieu de maintenance (1 ml) et placés à l'incubateur à 37°C, 5% CO<sub>2</sub> saturé d'humidité, pendant 24 heures.

Après incubation, le milieu de maintenance est éliminé et remplacé par du milieu neuf. Le produit à l'étude est directement appliqué, à raison de 10 mg/cm<sup>2</sup>, à la surface des épidermes. Les épidermes « traités » sont ensuite replacés à l'incubateur pendant 6 ou 24 heures.

Après incubation, les inserts contenant les épidermes sont vidés. Les épidermes sont ensuite soumis à une exposition UV<sub>A</sub> à l'aide de tubes Philips TL20W/09N (énergie 3.2 mW/cm<sup>2</sup>). Immédiatement après irradiation, les épidermes sont transférés dans de nouvelles plaques de 6 puits contenant du milieu de maintenance neuf. Les plaques sont mises à incuber à 37°C, pendant 24h, en étuve air-CO<sub>2</sub>.

A la fin de la période d'incubation, un test de viabilité au MTT est réalisé. Les épidermes sont rincés au HBSS puis transférés dans une plaque 6 puits contenant une solution de MTT (2 ml/puits). 400 µl de MTT sont introduits dans chaque insert. Après 2h d'incubation, les biopsies sont prélevées et transférées dans une plaque 24 puits contenant du DMSO (1 ml/puits). Après 2h d'incubation, des aliquots (n=3) de la solution d'extraction (200 µl) sont prélevés. Les densités optiques des solutions sont mesurées à 570 nm à l'aide d'un lecteur de microplaque (Dynatech MR 5000).

*In accordance with the manufacturer's recommendations, REps were transferred to 6-well culture dishes containing 1ml/well of maintenance medium supplied with the kit and incubated overnight at 37°C in a humidified atmosphere with 5% CO<sub>2</sub>.*

*After incubation, the maintenance medium was replaced by fresh medium Test compound (10 mg/cm<sup>2</sup>) was directly applied onto the surface of the epidermis, using an automatic pipette. The REps were incubated, at 37°C with a 5%CO<sub>2</sub>/95% air atmosphere, for 6 or 24 hr.*

*After incubation, the REps were exposed to UV<sub>A</sub>-light with 3.2 mW/cm<sup>2</sup> (TL20W/09N Philips lamp) for various exposure times. The resulting irradiation doses were 6J/cm<sup>2</sup> and 18 J/cm<sup>2</sup>.*

*After the irradiation, the REps were placed in new six-well culture plates containing fresh medium and incubated for 24 hr under a 5%CO<sub>2</sub>/95% air atmosphere..*

*After incubation, the REPs were rinsed with HBSS and tested for viability by a MTT test.*

*The REp samples were transferred in a 6-well culture dish containing 2 ml of the MTT solution. 400 µl of the MTT solution were added into each insert.*

*After 2 hr incubation at 37°C, the formazan crystals were extracted by incubating for 2h biopsies into 24-well culture dish containing DMSO (1 ml/well). After extraction, 200 µl of extracts (x3) were transferred to a 96-well microplate and optical density (O.D.) was measured at 570 nm using a microplate reader (Dynatech MR 5000).*

## 3. RESULTATS - RESULTS

### 3.1 TOXICITE SUR EPIDERMES HUMAINS - TOXICITY ON HUMAN SKIN MODEL

Cet essai a été réalisé sur des épidermes SKINETHIC (Lot N° 03 022A 0702) de surface 0.63 cm<sup>2</sup>.

Les produits [03.581] et [03.582] ont été appliqués tel quel (100%) et dilués à 10 et 1% (v/v) dans l'huile de paraffine. Après une période d'acclimatation à 37°C des tissus, 10µl de chaque solution-test ont été déposés directement sur le stratum corneum des épidermes (n=2). Les tissus ont été ensuite replacés à l'incubateur à 37°C, pendant 18 heures.

La viabilité des tissus a été évaluée, en fin d'essai, par un test MTT.

*This toxicity assay was carried out using SKINETHIC cultures (0.63 cm<sup>2</sup> epidermis, Lot n° 03 022A 0702).*

*The test products [03.581] and [03.582] were tested as supplied (i.e., 100%) and diluted to 10 and 1% (v/v) in paraffin oil.*

*Following an initial acclimatisation at 37°C/5% CO<sub>2</sub> in air, epidermis were treated overnight (approximately 18h) in duplicate with 10µl of each test substance directly applied to the culture surface, on the dry stratum corneum of epidermis.*

*The toxic effect of the tested substances was assessed by using the MTT assay.*

\* Rosdy M., et al. British J. Dermatol., 129, 227-234, 1993.

Les données brutes sont consignées dans les tableaux 1 et 2 (annexe).

Raw data are collected in tables 1 and 2 (appendix).

#### • VITAMINE K1 PHYTONADIONE

Le tableau suivant regroupe l'ensemble des résultats.

#### • VITAMINE K1 PHYTONADIONE

Results are exposed in the following table.

	TEMOIN (CONTROL)	PRODUIT 03.581 (TEST PRODUCT)		
	0	1% (v/v)	10% (v/v)	100% (v/v)
D.O (moyenne) St. Dev.	1.026 0.002	0.987 0.006	0.950 0.006	0.951 0.015
Viabilité (Viability)	100%	96%	93%	93%

Aucune diminution significative de la viabilité des tissus n'est observée après traitement avec les différentes solutions-tests. Ces résultats traduisent la très faible toxicité du produit [03.581] vis-à-vis des épidermes reconstruits.

The REps did not respond to the product application by a dose-dependent decrease in tissue viability. No significant cytotoxicity was observed in epidermis exposed to the different test solutions, indicating a very low toxicity of the test product [03.581] on human epidermis.

#### • VITAMINE K OXYDE

Les résultats sont identiques à ceux enregistrés avec le produit [03.581]. Aucun effet toxique significatif n'est enregistré dans la gamme des concentrations testées.

#### • VITAMINE K OXYDE

Results are similar to those recorded with the test product [03.581]. No significant toxicity was observed, in the range of tested concentrations with the product [03.582].

	TEMOIN (CONTROL)	PRODUIT 03.582 (TEST PRODUCT)		
	0	1% (v/v)	10% (v/v)	100% (v/v)
D.O (moyenne) St. Dev.	1.026 0.002	0.924 0.007	0.929 0.008	1.026 0.009
Viabilité (Viability)	100%	90%	91%	100%

Compte tenu de ces résultats, il a été décidé d'appliquer les 2 produits à l'étude non dilués, pendant 24h, avant de procéder à l'exposition UV.

Taking into account these results, the 2 test substances would be applied undiluted (100%) on the culture surface, for a 24h incubation period prior to UV exposure.

### 3.2 PHOTOTOXICITE SUR EPIDERMES HUMAINS – PHOTOTOXICITY ON HUMAN SKIN MODEL

L'essai a été réalisé sur des épidermes SKINETHIC (0.63 cm<sup>2</sup>, Lot N° 03 022A 0702) répartis en deux lots :

- Lot Témoin : 6 épidermes non traités.
- Lot Traités : 6 épidermes traités avec les produits purs

This assay was performed on SKINETHIC reconstituted epidermis (0.63 cm<sup>2</sup>, Lot n° 03 022A 0702) divided into 2 groups :

- "Control" group : 6 untreated epidermis.
- "Treated" group : 6 epidermis treated with product as supplied.

#### CONDITIONS EXPERIMENTALES

1. Traitement des épidermes : application des produits à la surface des tissus. Volume appliqué : 6.3 µl
2. Incubation des épidermes pendant 24 heures.
3. Lavage des épidermes à l'aide d'une solution de HBSS.
4. Irradiation des tissus : UV<sub>A</sub> = 6 J/cm<sup>2</sup> (3 épidermes/dose UV<sub>A</sub>). Parallèlement, 3 épidermes de chaque lot sont conservés à l'obscurité, à température ambiante, pendant l'irradiation.
5. Incubation des épidermes à 37°C pendant 24h.
6. Mesure de la viabilité tissulaire par test MTT.

#### EXPERIMENTAL CONDITIONS

1. Treatment of epidermis : Test product (6.3 µl/epidermis) was applied directly onto the surface of tissues.
2. Incubation of control and treated REps at 37°C for 24 hr.
3. Washing of REps with HBSS.
4. Irradiation of epidermis to UV<sub>A</sub> dose : 6 J/cm<sup>2</sup> (3 biopsies/UV<sub>A</sub> dose). Concurrently, 2 epidermis of each experimental group were kept at room temperature in the dark during UV<sub>A</sub> exposure (dark control).
5. Incubation of REps at 37°C, for 24h.
6. Viability was assessed by a MTT test.

Les données brutes sont consignées dans les tableaux 3 et 4 (annexe).

Raw data are collected in tables 3 and 4 (appendix).

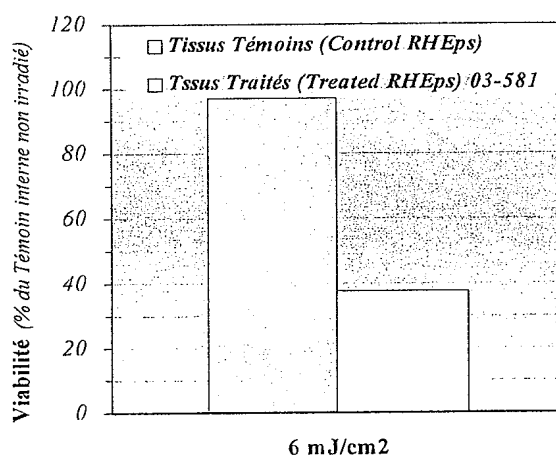
#### • VITAMINE K1 PHYTONADIONE

Le tableau suivant regroupe l'ensemble des résultats.

#### • VITAMINE K1 PHYTONADIONE

Results are exposed in the following table.

	TEMOIN (CONTROL)		TRAITE (TREATED) 03.581	
	0	6 J/cm <sup>2</sup>	0	6 J/cm <sup>2</sup>
D.O (moyenne) St. Dev.	0.899 0.005	0.871 0.008	0.861 0.011	0.323 0.011
Viabilité (Viability)	100%	97%	100%	38%
Cytotoxicité (Cytotoxicity)		3%		62%



#### Au niveau des épidermes témoins :

La dose 6 J/cm<sup>2</sup> induit une très faible diminution de la viabilité (97% de viabilité). Ce résultat, conforme à celui attendu, permet de considérer cette dose UV<sub>A</sub> comme non toxique.

#### Au niveau des épidermes traités avec 03.581 :

En absence d'irradiation UV<sub>A</sub>, la viabilité des épidermes traités est égale à 96% (en % du contrôle « Epidermes Non Traités ») confirmant la très faible toxicité du produit [03.581] vis-à-vis des épidermes humains.

La réponse aux UV<sub>A</sub> des épidermes du groupe « Traité » est très différente de celle des épidermes du groupe « Témoin ». Les radiations UV<sub>A</sub> (6 J/cm<sup>2</sup>) induisent une réduction de 62% de la viabilité tissulaire au niveau des épidermes traités. Dans les mêmes conditions d'exposition, la viabilité des épidermes témoins est réduite de 3%.

Ces résultats montrent que le produit [03.581] potentialise très nettement la toxicité des UV<sub>A</sub> : la viabilité des épidermes traités est, comparativement aux épidermes témoins, diminuée de plus de 30% après irradiation UV<sub>A</sub> : une diminution de 63% a été enregistrée après exposition à 6 J/cm<sup>2</sup>.

#### In untreated epidermis:

A very slight cytotoxicity was observed in epidermis exposed to UV<sub>A</sub> at 6 J/cm<sup>2</sup> (97% viability). This UV<sub>A</sub> dose could be considered as non cytotoxic.

#### In treated epidermis:

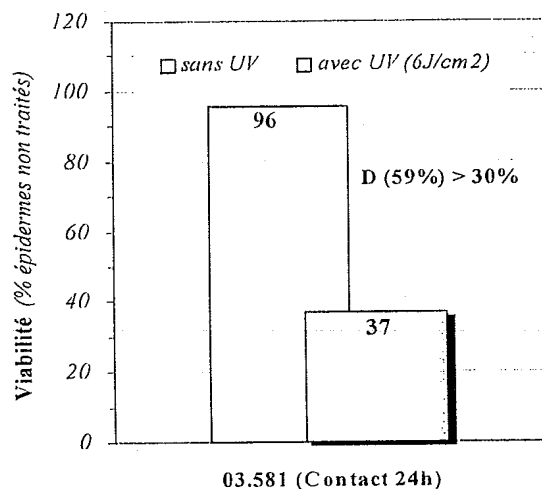
In the absence of UV<sub>A</sub> irradiation, the tested product induced a very slight decrease in MTT response of tissues. Comparatively to the untreated tissues, MTT response was decreased by 4%, indicating a very low toxicity of the product [03.581] on human epidermis.

A quite different response to UV<sub>A</sub> radiation was observed in treated epidermis. Viability of treated epidermis was reduced by 62% after exposure to 6 J/cm<sup>2</sup> dose whereas, in the same experimental conditions, the viability of control tissues was reduced by only 3%.

These results indicate that the test compound [03.581] induced a significant increase of UV<sub>A</sub>-induced toxicity. In the absence of UV<sub>A</sub>, the tested product reduced by 4% tissue viability, as compared to the untreated tissues. After UV<sub>A</sub> exposure using 6 J/cm<sup>2</sup>, tissue viability as compared to untreated but irradiated control tissues was reduced by 63%. So, the decrease in the viability of tissues treated with the test product [03.581] followed by UV<sub>A</sub> irradiation exceeded the 30% rule for phototoxicity prediction indicating no phototoxicity.

La figure suivante illustre les résultats obtenus (viabilité exprimée en % du contrôle « Epidermes Non traités »).

Data (viability expressed in % of "untreated Epidermis" control) are illustrated by the following figure.



#### • VITAMINE K OXYDE

Le tableau suivant regroupe l'ensemble des résultats.

#### • VITAMINE K OXYDE

Results are exposed in the following table.

	TEMOIN (CONTROL)		TRAITE (TREATED) 03.582	
	0	6 J/cm <sup>2</sup>	0	6 J/cm <sup>2</sup>
D.O (moyenne) St. Dev.	0.899 0.005	0.871 0.008	0.842 0.010	0.831 0.010
Viabilité (Viability)	100%	97%	100%	99%
Cytotoxicité (Cytotoxicity)		3%		1%

#### Au niveau des épidermes témoins :

La dose 6J/cm<sup>2</sup> induit une très faible diminution de la viabilité (97% de viabilité). Ce résultat, conforme à celui attendu, permet de considérer cette dose UV<sub>A</sub> comme non toxique.

#### Au niveau des épidermes traités avec 03.582 :

En absence d'irradiation UV<sub>A</sub>, la viabilité des épidermes traités est égale à 94% (en % du contrôle « Epidermes Non Traités ») confirmant la très faible toxicité du produit [03.582] vis-à-vis des épidermes humains.

La réponse aux UV<sub>A</sub> des épidermes du groupe « Traité » est similaire à celle des épidermes du groupe « Témoin ». En effet, les radiations UVA à 6J/cm<sup>2</sup> induisent une réduction de 1% de la viabilité des épidermes traités. Dans les mêmes conditions d'exposition, la viabilité des épidermes témoins est réduite de 3%.

Ces résultats montrent que le produit [03.582] ne potentialise pas la toxicité des UVA.

#### In untreated epidermis:

A very slight cytotoxicity was observed in epidermis exposed to UV<sub>A</sub> at 6 J/cm<sup>2</sup> (97% viability). This UV<sub>A</sub> dose could be considered as non cytotoxic.

#### In treated epidermis:

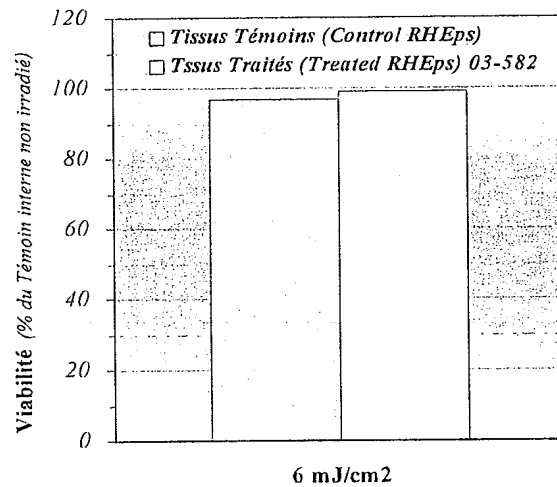
In the absence of UV<sub>A</sub> irradiation, the tested product induced a very slight decrease in MTT response of tissues. Comparatively to the untreated tissues, MTT response was decreased by 6%, indicating a very low toxicity of the product [03.582] on human epidermis.

A similar response to UV<sub>A</sub> radiation was observed in treated epidermis. Viability of treated epidermis was reduced by 2% after exposure to 6 J/cm<sup>2</sup> dose (3% in control epidermis).

These results indicate that the test compound 03.581 does not induce any significant increase of UV<sub>A</sub>-induced toxicity.

La figure suivante illustre les résultats obtenus (viabilité exprimée en % du contrôle « Epidermes Non Irradiés »).

*Data (viability expressed in % of "non-irradiated Epidermis" control) are illustrated by the following figure.*



#### 4. ARCHIVAGE - ARCHIVES

Le protocole, la correspondance, le rapport final sont conservés au sein de la Société BIO-HC, dans un local prévu à cet effet, pendant 10 ans. Les échantillons des produits, les données brutes et les avenants au protocole sont archivés et conservés au sein de la Société BIO-HC, dans un local prévu à cet effet, pendant 1 an. A l'issue de cette période, les échantillons seront détruits et les données brutes seront restituées au commanditaire de l'étude.

Toutes les données relatives à cette étude sont archivées sous la référence PTC<sub>E</sub> 03.581/582.

*The protocol, the correspondence and the final report are stored in special premises of the Company BIO-HC for 10 years.*

*The samples of the test products, the raw data and the amendments to the protocol are archived and stored in premises of BIO-HC for 1 year. This time elapsed, the sample of product will be destroyed and the raw data will be returned to the Sponsor.*

*All the documents related to this study are stored under the reference PTC<sub>E</sub> 03.581/582.*



## 5. RESUME & CONCLUSION - SUMMARY & CONCLUSION

Le but de cette étude a été d'apprécier, *in vitro*, le potentiel phototoxique des produits « VITAMINE K1 PHYTONADIONE » et « VITAMINE K OXYDE » sur un modèle d'épidermes humains reconstruits.

Le principe de l'étude reposait sur la comparaison de la cytotoxicité des UV<sub>A</sub> en absence et en présence des produits étudiés. Les produits à l'étude ont été appliqués, tel quel, à la surface d'épidermes reconstruits SkinEthic. L'irradiation UV<sub>A</sub> (6 J/cm<sup>2</sup>) a été réalisée 24h après l'application topique du produit. La viabilité des épidermes a été appréciée par un test MTT, 24 h après l'irradiation.

Dans les conditions expérimentales retenues, les résultats de cette étude ont montré que :

- la viabilité des épidermes traités avec « VITAMINE K1 PHYTONADIONE » est très nettement diminuée après exposition UV<sub>A</sub>, ce qui permet de considérer cette substance comme **phototoxique in vitro**.
- la viabilité des épidermes traités avec « VITAMINE K OXYDE » n'est pas diminuée de manière significative après exposition UV<sub>A</sub>, ce qui permet de considérer ce composé comme **non phototoxique in vitro**.

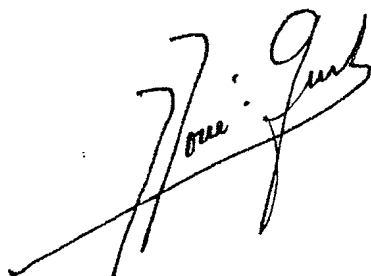
The aim of this study was to evaluate the phototoxic potential of the test compounds "VITAMINE K1 PHYTONADIONE" and "VITAMINE K OXYDE" using a human reconstructed skin model.

The basis of this study was a comparison of the cytotoxicity of UV<sub>A</sub> exposure after application of test products on the surface of biopsies. The present study used a new reconstituted human epidermis model SkinEthic. The test compounds were applied, as supplied, topically on the surface of human reconstructed epidermis, 24hr before UV<sub>A</sub> light. Biopsies were then exposed to 6 J/cm<sup>2</sup> UV<sub>A</sub> dose. Cell viability was quantified by a MTT test, 24 hr after the irradiation.

Under the experimental conditions described in the following report, it has been shown that:

- the viability of tissues treated with "VITAMINE K1 PHYTONADIONE" in UV<sub>A</sub> irradiation conditions is markedly decreased as compared to that in UV<sub>A</sub>-protected conditions. So, "VITAMINE K1 PHYTONADIONE" can be considered as **phototoxic in vitro**.
- the viability of treated tissues with "VITAMINE K OXYDE" in UV<sub>A</sub> irradiation conditions is comparable to that in UV<sub>A</sub>-protected conditions. So, "VITAMINE K OXYDE" can be considered as **not phototoxic in vitro**.

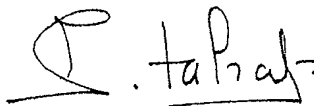
Marc BOUE-GRABOT  
Docteur en Pharmacie  
Doctor in Pharmacy Sciences



Date : 04.08.2004

Approuvé par :  
(Approved by)

Brigitte HALAVIAT  
Assurance Qualité  
Quality Assurance



Date : 05.08.04